

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]



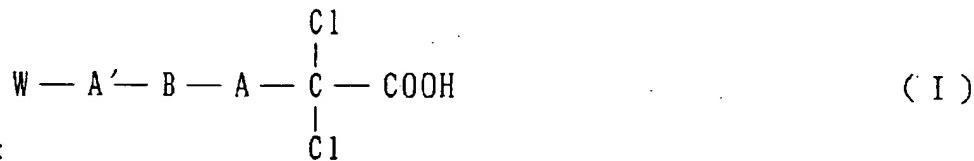
1. Following Formula (I) :

A expresses the alkylene chain of the carbon atomic numbers 5-20 among {type. A' The alkylene chain of a valence bond, vinylene, an acetylenic group, or the carbon atomic numbers 1-10 is expressed. B a valence bond, a methylene group, sulfur, oxygen, or radical NR1 (here -- R1 -- hydrogen --) carbonyl and sulfonamide, sulfoxide or sulfone radical, E-, or Z-vinylene or an acetylenic group, and two R3 CR - - [-- here, [which can be benzyl phenyl, or C1 - C4 alkyl group] R2 can be hydrogen, C1 - C4 alkyl group, or phenyl. For R3, C1 - C4 alkyl group, benzyl, phenyl, and hydroxy ** are four R5 NR(s) (among a formula). R4 can be hydrogen, benzyl, phenyl, or C1 - C4 alkyl group, and R5 can be hydrogen, or C1 - C4 alkyl group -- it can be --] and radical Y-Z-Y (it is here) Y can be sulfur or oxygen, Z can be the alkyl chain (CH₂)_n, and n can be 1-5 here -- it is -- and -- W halogen atom; -- cyano ***** -- thio cyanate group; -- an aminocarbonyl radical -- Methyl, isopropyl, or C3 - C8 cycloalkyl radical that the tert-butyl; permutation of does not have to be done or may be permuted by phenyl or C1 - C4 alkyl; A cyclohexenyl group or a cyclo pentenyl radical, a phenyl ring -- [-- this phenyl ring -- the following substituent, i.e., C1-C, -- 4 alkyl C1 C4 alkoxy **C1 - C4 alkylthio, C1 - C4 alkyl sulfinyl, C1 - C4 alkyl sulfonyl, trifluoromethyl, nitroglycerine, amino, Hydroxy ** cyano ** mercapto, sulfone amino, acetylarnino, Carboxy, phenoxy, benzyloxy one, phenyl, benzoyl, Carboxy - C1 - C4-alkyl, methylene dioxy, ethylene dioxy, Fluorine, chlorine, bromine, iodine, carboxy methoxy, and carboxy ethoxy ** acetoxy, acetyl, a propionyl, and six R7 NR(s) (here -- R6 -- hydrogen --) C1 - C4 alkyl or benzyl is expressed. R7 Hydrogen, C1 - C4 alkyl, Benzyl, phenyl, or benzoyl is expressed and each aromatic series radical does not need to be permuted here depending on the case. or a halogen and hydroxy ** may be permuted by one or combination --] -- [that the combination of the one or arbitration of C1 - C4 ARUKOKISHI may permute] Or} which is alpha-, beta-naphthyl ring (this may be permuted by methyl, hydroxy ** methoxy, carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, cyano ** acetyl, chlorine, or the bromine), or a tetrahydro naphthyl group

Remedy pharmaceutical preparation which comes out and changes including at least one sort of 2 expressed, 2-dichloro alkane carboxylic acid, its salt permitted physiologically, ester, or an optical isomer.

2. 8-14 A is Alkylene Chains Which Have 10-12 Carbon Atoms Preferably. A' is a valence bond, vinylene, or an acetylenic group. B They are a valence bond, a methylene group, oxygen, sulfur, a sulfoxide, or a sulfonyl. and -- The phenyl group by which W may be permuted by C3 - C8 cycloalkyl radical, or the request, and remedy pharmaceutical preparation according to claim 1 which expresses 4-chlorophenyl, 4-methylthio phenyl, 4-C1 - C4-alkylphenyl, or 4-methyl sulfonyl phenyl especially.
3. Activity of compound of formula according to claim 1 or 2 for manufacture of therapy agent of

diabetes mellitus (I).



4. Following Formula (I) :

A is an alkylene chain which has 5-20 carbon atoms among {type. A' The alkylene chain which has a valence bond, vinylene, an acetylenic group, or 1-10 carbon atoms is expressed B is a valence bond, a methylene group, sulfur, oxygen, or a radical. NR1 (in this radical) R1 can be hydrogen, benzyl, phenyl, or C1 - C4 alkyl group. Carbonyl, sulfonamide, sulfoxide or sulfone radical, E-, or Z-vinylene or an acetylenic group, two R3 CR (in this radical) R2 can be hydrogen, C1 - C4 alkyl group, or a phenyl group. And for R3, C1 - C4 alkyl group, benzyl, phenyl, and hydroxy ** are a radical. It can be NR four R5. Or R4 can be hydrogen, benzyl, phenyl, or C1 - C4 alkyl group here and R5 can be hydrogen, or C1 - C4 alkyl group, it is radical Y-Z-Y (in this radical). Y can be sulfur or oxygen, and Z can be the alkyl chain (CH₂)_n, and n can be 1-5 -- it is --; -- and -- W A bromine and cyano ***** A thio cyanate group, an aminocarbonyl radical, methyl, Isopropyl or tert-butyl, C3 - C8 cycloalkyl radical (it is not necessary to permute) or phenyl or C1 - C4 alkyl may permute -- a; cyclohexenyl or cyclo pentenyl radical; phenyl ring -- [-- this C1 - C4 alkyl, C1 C4 alkoxy **C1 - C4 alkylthio, C1 - C4 alkyl sulfinyl, C1 - C4 alkyl sulfonyl, Trifluoromethyl, nitroglycerine, amino, hydroxy ** cyano ** mercapto, Sulfone amino, acetylarnino, carboxy, phenoxy, benzyloxy, Phenyl, benzoyl, carboxy - C1 - C4 alkyl, methylene dioxy, Ethylene dioxy, fluorine, chlorine, a bromine, iodine, carboxy methoxy, carboxy ethoxy ** acetoxy, acetyl, a propionyl, radical NR six R7 (in this radical) R6 expresses hydrogen, C1 - C4 alkyl, or benzyl, and R7 expresses hydrogen, C1 - C4 alkyl, benzyl, phenyl, or benzoyl. Here each aromatic series ring it does not permute depending on the case or a halogen and hydroxy ***** may be permuted by the combination of one or arbitration --] -- [that the combination of the one or arbitration of C1 - C4 ARUKOKISHI may permute] Or} showing alpha-, beta-naphthyl ring (this radical may be permuted by methyl, hydroxy ** methoxy, carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, cyano ** acetyl, chlorine, or the bromine), or a tetrahydro naphthyl group

They are the salt permitted physiologically or ester, and its optical-activity form to the new molecular entity and list which are alike and are expressed more.

5. 8-14 A is Alkylene Groups Which Have 10-12 Carbon Atoms Preferably. A' is a valence bond, vinylene, or an acetylenic group. B They are a valence bond, a methylene group, oxygen, sulfur, a sulfoxide, or a sulfonyl. and -- The phenyl group by which W may be permuted by C3 - C8 cycloalkyl radical, or the request, and new molecular entity according to claim 4 which expresses 4-chlorophenyl, 4-methylthio phenyl, 4-C1 - C4-alkylphenyl, or 4-methyl sulfonyl phenyl especially.

6., and it is General Formula (II). : X-A-B-A'-W (II) [the Manufacture Approach of Compound According to Claim 3]

(A, B, A', and W have above semantics among a formula, and X is a halogen)

The approach which converts into other compounds of a formula (I) the compound of the formula (I) obtained by request by oxidation, hydrogenation, or saponification by making ***** react with the ester of dichloroacetic acid or dichloroacetic acid under existence of a strong base, and is characterized by converting a free acid into ester or a salt by request.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平10-510515

(43)公表日 平成10年(1998)10月13日

(51) Int.Cl. [*]	識別記号	F I
C 07 C 53/19		C 07 C 53/19
A 61 K 31/19	ADP	A 61 K 31/19
31/195		31/195
31/20	ADN	31/20
31/23		31/23

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-516511
(86) (22)出願日	平成7年(1995)11月9日
(85)翻訳文提出日	平成9年(1997)5月9日
(86)国際出願番号	PCT/EP95/04413
(87)国際公開番号	WO96/15784
(87)国際公開日	平成8年(1996)5月30日
(31)優先権主張番号	P 44 39 947.2
(32)優先日	1994年11月9日
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)

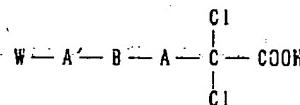
(71)出願人	ベーリングガー マンハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国, デー-68298 マンハイム
(72)発明者	フォス, エドガー
	ドイツ連邦共和国, デー-68519 フィルンハイム, アイヘンドルフシュトラーセ 30
(72)発明者	ビル, ヨハンス
	ドイツ連邦共和国, デー-69181 ライメン・イン・デルカイトガセ-6
(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2, 2-ジクロロアルカンカルボン酸、その製造方法及びそれを含有する医薬

(57)【要約】

* *活性成分として、次の式 (I)

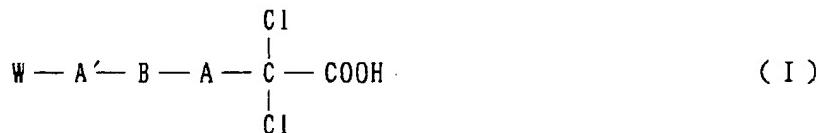


(式中、A, B, A' 及びWは請求の範囲に記載した意味を有する) の化合物を含有する真正糖尿病治療剤、並

びに式 (I) の新規化合物及びその製造方法。

【特許請求の範囲】

1. 次の式(I) :



{式中、

Aは、炭素原子数5~20のアルキレン鎖を表わし、

A'は、原子価結合、ビニレンもしくはアセチレン基又は炭素原子数1~10のアルキレン鎖を表わし、

Bは、原子価結合、メチレン基、硫黄、酸素又は基 NR^1 （ここで R^1 は水素、ベンジル、フェニル又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であることができる）、カルボニル、スルホンアミド、スルホキシドもしくはスルホン基、EーもしくはZービニレンもしくはアセチレン基、 CR^2R^3 基〔ここで、 R^2 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基又はフェニルであることができ、 R^3 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ又は NR^4R^5 基（式中、 R^4 は水素、ベンジル、フェニル又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であることができ、そして R^5 は水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であることができる）であることができる〕、基Y-Z-Y（ここで、Yは硫黄又は酸素であることができ、Zはアルキル鎖 $(\text{CH}_2)_n$ であることができ、ここでnは1~5であることができる）であり、そして

Wは、ハロゲン原子；シアノもしくはチオシアナト基；アミノカルボニル基、メチル、イソプロピルもしくはtert-ブチル基；置換されていなくてもよく又はフェニルもしくは $C_1 \sim C_4$ アルキルにより置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ シクロアルキル基；シクロヘキセニル基又はシクロペンテニル基、フェニル環〔このフェニル環

は次の置換基、すなわち $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、メルカプト、スルホン

アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンゾイル、カルボキシ-C₁~C₄-アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、アセトキシ、アセチル、プロピオニル、NR⁶R⁷基（ここでR⁶は水素、C₁~C₄アルキル又はベンジルを表わし、そしてR⁷は水素、C₁~C₄アルキル、ベンジル、フェニル又はベンゾイルを表わし、ここで各芳香族基は場合によっては置換されていなくてもよく、又はハロゲン、ヒドロキシ又はC₁~C₄アルコキシの1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい）の1つ又は組合せにより置換されていてもよい]、あるいはα-又はβ-ナフチル環（これは、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、シアノ、アセチル、塩素もしくは臭素により置換されていてもよい）、又はテトラヒドロナフチル基である।

で表わされる2,2-ジクロロアルカンカルボン酸あるいはその生理的に許容される塩もしくはエステル、又は光学異性体の少なくとも1種を含んで成る医薬製剤。

2. Aが、8~14個、好ましくは10~12個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、

A'が、原子価結合、ビニレン又はアセチレン基であり、

Bが、原子価結合、メチレン基、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホニルであり、そして

Wが、C₃~C₈シクロアルキル基、又は所望により置換されて

いてもよいフェニル基、特に4-クロロフェニル、4-メチルチオフェニル、4-C₁~C₄-アルキルフェニル又は4-メチルスルホニルフェニルを表わす、請求項1に記載の医薬製剤。

3. 真正糖尿病の治療剤の製造のための請求項1又は2に記載の式(I)の化合物の使用。

4. 次の式(I)：



式中、

Aは、5～20個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、

A'は、原子価結合、ビニレンもしくはアセチレン基、又は1～10個の炭素原子を有するアルキレン鎖を表わし、

Bが、原子価結合、メチレン基、硫黄、酸素又は基 NR^1 (この基において、 R^1 は水素、ベンジル、フェニル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができる)、カルボニル、スルホンアミド、スルホキシドもしくはスルホン基、EーもしくはZービニレンもしくはアセチレン基、 CR^2R^3 基 (この基において、 R^2 は水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基又はフェニル基であることができ、そして R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ又は基 NR^4R^5 であることができ、ここで R^4 は水素、ベンジル、フェニル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができ、そして R^5 は水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができる)、あるいは基Y-Z-Y (この基において、Yは硫黄又は酸素であることができ、そしてZはアルキル鎖(CH_2) $_n$ であることができ、nは1～5であることができる)であり；そして

Wは、臭素、シアノもしくはチオシアナト基、アミノカルボニル基、メチル、イソプロピルもしくはtert-ブチル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル基 (置換されないなくてもよく、又はフェニルもしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルにより置換されていてもよい)；シクロヘキセニル又はシクロペンテニル基；フェニル環 [これは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、メルカプト、スルホンアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンゾイル、カルボキシ-C $_1\sim\text{C}_4$ アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、弗素、塩素、臭素

、ヨウ素、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、アセトキシ、アセチル、プロピオニル、基 NR^6R^7 (この基において、 R^6 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はベンジルを表わし、そして R^7 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ベンジル、フェニル又はベンゾイルを表わし、ここで各芳香族環は、場合によっては置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシの1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい) の1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい]、あるいは α -又は β -ナフチル環 (この基はメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、シアノ、アセチル、塩素もしくは臭素により置換されていてもよい) 、又はテトラヒドロナフチル基を表わす]

により表わされる新規化合物、並びにその生理的に許容される塩又はエステル、及びその光学活性形。

5. Aが、8~14個、好ましくは10~12個の炭素原子を有するアルキレン基であり、

A'が、原子価結合、ビニレン又はアセチレン基であり、

Bが、原子価結合、メチレン基、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホニルであり、そして

Wが、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、又は所望により置換されていてもよいフェニル基、特に4-クロロフェニル、4-メチルチオフェニル、4- $C_1 \sim C_4$ -アルキルフェニル又は4-メチルスルホニルフェニルを表わす、

請求項4に記載の新規化合物。

6. 請求項3に記載の化合物の製造方法において、一般式(II)：



(式中、A、B、A'及びWは前記の意味を有し、そしてXはハロゲンである)の化合物を、強塩基の存在下でジクロロ酢酸又はジクロロ酢酸のエステルと反応させ、そして所望により得られる式(I)の化合物を酸化、水素化又は鹼化により式(I)の他の化合物に転換し、そして所望により遊離酸をエステル又は塩に転換することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

2, 2-ジクロロアルカンカルボン酸、その製造方法及びそれを含有する医薬

本発明は、2, 2-ジクロロアルカンカルボン酸、その製造方法、及び該化合物を含有する医薬に関する。

本発明は次の式(I)：



{式中、

Aは、炭素原子数5~20のアルキレン鎖を表わし、

A'は、原子価結合、ビニレンもしくはアセチレン基又は炭素原子数1~10のアルキレン鎖を表わし、

Bは、原子価結合、メチレン基、硫黄、酸素又は基NR¹（ここでR¹は水素、ベンジル、フェニル又はC₁~C₄アルキル基であることができる）、カルボニル、スルホンアミド、スルホキシドもしくはスルホン基、EーもしくはZービニレンもしくはアセチレン基、CR²R³基〔ここで、R²は水素、C₁~C₄アルキル基又はフェニルであることができ、R³はC₁~C₄アルキル基、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ又はNR⁴R⁵基（式中、R⁴は水素、ベンジル、フェニル又はC₁~C₄アルキル基であることができ、そしてR⁵は水素又はC₁~C₄アルキル基であることができる）であることができる〕、基Y-Z-Y（ここで、Yは硫黄又は酸素であることができ、Zはアルキル鎖(CH₂)_nであることができ、ここでnは1~5であることができる）であり、そして

Wは、ハロゲン原子；シアノもしくはチオシアナト基；アミノカルボニル基、メチル、イソプロピルもしくはtert-ブチル基；置換されていなくてもよく又はフェニルもしくはC₁~C₄アルキルにより置換されていてもよいC₃~C₈シクロアルキル基；シクロヘキセニル基又はシクロペンテニル基、フェニル環〔このフェニル環は次の置換基、すなわちC₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁

～C₄アルキルチオ、C₁～C₄アルキルスルフィニル、C₁～C₄アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、メルカプト、スルホンアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンゾイル、カルボキシ-C₁～C₄-アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、アセトキシ、アセチル、プロピオニル、NR⁶R⁷基（ここでR⁶は水素、C₁～C₄アルキル又はベンジルを表わし、そしてR⁷は水素、C₁～C₄アルキル、ベンジル、フェニル又はベンゾイルを表わし、ここで各芳香族基は場合によっては置換されていなくてもよく、又はハロゲン、ヒドロキシ又はC₁～C₄アルコキシの1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい）の1つ又は組合せにより置換されていてもよい]、あるいはα-又はβ-ナフチル環（これは、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、シアノ、アセチル、塩素もしくは臭素により置換されていてもよい）、又はテトラヒドロナフチル基である।

で表わされる2, 2-ジクロロアルカンカルボン酸並びにその生理的に許容される塩又はエステル、並びに生体内で一般式(I)の化合物に加水分解されるか又は代謝される物質に関する。式(I)中のアルキレン基を、記載されている基で置換することによりキラ

ル化合物が形成される場合、R及びS配位の物質は本発明の対象である。C₁～C₄アルキル置換基は分枝又は非分枝のアルキル基を表わす。

式(I)の化合物は、価値ある薬理学的性質を有する。これらは低血糖症の同時的危険を伴わないで、増加したグルコースレベルを正常化し、そしてそれ故に真正糖尿病の治療のために非常に適する。

一般に使用されるスルホニル尿素類のごとき経口糖尿病治療剤の従来の作用機作は、糖尿病におけるインシュリンの内的生産の完全な消耗を長期の間に導く機作であるすい臓のβ細胞からのインシュリンの放出の増加に基いている。従って成人になって始まる糖尿病の病原生化学の今日の見解は、この場合に存在する末梢インシュリン耐性を治療する必要性を強調する。

式(I)の化合物は、例えば筋肉におけるグルコースの利用を改善し、インシュリン感受性の増加による過インシュリン症状を低下せしめ、そしてそれ故に前記治療概念と完全に一致する。

糖尿病は、高脂質血症、コレステロールの増加、高血圧、肥満、及び代謝症候又は症候Aと称されそして広範な後期合併病を導く臨床症状である高インシュリン血症により特徴付けられる全体的代謝状態の完全な混乱から生ずる。高インシュリン血症の低下とは別に、一般式(I)の化合物はさらに、トリグリセライド、コレステロール及びフィブリノーゲンを低下せしめ、そしてそれ故に代謝症候の治療のために非常に適する。

Wが塩素原子であり、そしてA-B-A'がアルキレン鎖- $(\text{CH}_2)_n-$ である一般式(I)の化合物は、薬理学的効果についての情報を伴わないですでに記載されている。すなわち、2, 2, 8-トリクロロオクタン酸($n=6$)のエチルエステルは、Doklady Akad

Nauk S.S.R. 127, 1027(1959)に記載されている。Izvest Akad. Nauk S.S.R. K. 1960, 1215は、2, 2, 8-トリクロロオクタン酸($n=6$), 2, 2, 6-トリクロロヘキサン酸($n=4$)及び2, 2, 6-トリクロロヘプタン酸($n=5$)の合成を記載している。

さらに、Wがメチル基であり、そしてA-B-A'がアルキレン基($\text{CH}_2)_n$ である一般式(I)の化合物が、今まで記載されている医薬としての使用を伴わないで、塩素化反応における主生成物又は副生成物として知られそして見出されている: Ind. Eng. Chem. Res. 114, 2425(1992): 2, 2-ジクロロデカン酸、2, 2-ジクロロオクタン酸及び2, 2-ジクロロテトラデカン酸; Bull. Soc. Chim. Belg. 97, 525(1988): 2, 2-ジクロロデカン酸、2, 2-ジクロロオクタノン酸、2, 2-ジクロロオクタデカン酸、2, 2-ジクロロドデカン酸、2, 2-ジクロロヘキサデカン酸及び2, 2-ジクロロテトラデカン酸; Eur. Pat. 167, 202: 2, 2-ジクロロオクタン酸及び2, 2-ジクロロノナン酸; Wear 3, 200(1960): 2, 2-ジクロロオクタデカン酸; Eur. Pat. 87, 835: 2, 2-ジクロロオクタデカン酸; Izu. Vyssh. Uchebn. Zav ed. Khim. Khim. Teknol 18, 6

74(1972): 2, 2-ジクロロオクタデカン酸及び 2, 2-ジクロロノナン酸; 独特許出願公開 2,264,234: 2, 2-ジクロロテトラデカン酸; 米国特許 No.3,573,332: 2, 2-ジクロロドデカン酸; 並びに Can. J. Chem. 36, 440(1958): 2, 2-ジクロロドデカン酸。

一般式 (I) の好ましい化合物は、

A が、8~14個、好ましくは10~12個の炭素原子を有するアルキレン基であり

A' が、原子価結合、ビニレン又はアセチレンであり、

B が、原子価結合、メチレン基、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホニルであり、そして

W が、C₃~C₈-シクロアルキル基、又は所望により置換されていてもよいフェニル基特に4-クロロフェニル、4-メチルチオフェニル、4-C₁~C₄-アルキルフェニル、4-メチルスルホニルフェニルを表わす;
化合物である。

アルキレン鎖 A 又は A' は好ましくは直鎖であるが、分枝鎖であってもよい。

ハロゲンは弗素、塩素、臭素又はヨウ素と理解される。C₃~C₈-シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル又はシクロオクチルを表わす。

式 (I) の化合物の生理的に許容される塩の例は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及びアルキルアンモニウム塩、例えば Na, K, Mg, Ca 又はテトラメチルアンモニウム塩である。

エステルは例えば脂肪族アルコールのエステル、例えば C₁~C₆-アルカノール、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル及びイソプロピルアルコールのエステルである。

一般式 (I) のカルボン酸誘導体は、液体又は固体の形で経口的に又は非経口的に投与することができる。注射液中で一般的な安定剤、溶解剤及び/又は緩衝剤を含有する水が注射媒体として有利に使用される。このような添加剤は例えば酒石酸緩衝液、硼酸緩衝液、エタノール、ジメチルスルホキシド、錯化剤(例え

ば、エチレンジアミン四酢酸)、粘度調整用高分子ポリマー(液体ポリエチレンオキシド)又はソルビタン無水物のポリエチレン誘導体である。固

体キャリヤー物質は、例えば澱粉、ラクトース、マンニトール、メチルセルロース、タルク、高分散珪酸、高分子ポリマー(例えばポリエチレングリコール)である。経口投与のために適当な製剤は所望により香味剤及び甘味剤を含有することができる。

投与量は受容者の年齢、健康状態及び体重、疾患の程度、同時に行われる他の治療のタイプ、並びに所望の効果のタイプに依存する。活性化合物の日用量は通常0.1~50mg/kg体重である。所望の結果を得るために、通常0.5~40mg/kg/日、そして好ましくは1.0~20mg/kg/日を1日に1回~数回に分けて投与するのが適当である。

本発明はまた、

Aが、5~20個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、

A'が、原子価結合、ビニレンもしくはアセチレン基、又は1~10個の炭素原子を有するアルキレン鎖を表わし、

Bが、原子価結合、硫黄、メチレン、酸素又は基NR¹(この基において、R¹は水素、ベンジル、フェニル又はC₁~C₄アルキル基であることができる)、カルボニル、スルホンアミド、スルホキシドもしくはスルホン基、EーもしくはZービニレンもしくはアセチレン基、CR²R³基(この基において、R²は水素、C₁~C₄アルキル基又はフェニル基であることができ、そしてR³はC₁~C₄アルキル基、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ又は基NR⁴R⁵であることができ、ここでR⁴は水素、ベンジル、フェニル又はC₁~C₄アルキル基であることができ、そしてR⁵は水素又はC₁~C₄アルキル基であることができる)、あるいは基Y-Z-Y(この基において、Yは硫黄又は酸素であることができ、そしてZはアルキル鎖(CH₂)_nであることができ、nは1~5であることができる)であり;そして

Wは、臭素、シアノもしくはチオシアナト基、アミノカルボニル、メチル、イ

ソブロピルもしくはtert-ブチル基、C₃～C₈シクロアルキル基（置換されていなくともよく、又はフェニルもしくはC₁～C₄アルキルにより置換されていてよい）；シクロヘキセニル又はシクロペンテニル基；フェニル環〔これは、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄アルキルチオ、C₁～C₄アルキルスルフィニル、C₁～C₄アルキルスルホニル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、メルカブト、スルホニアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンゾイル、カルボキシ-C₁～C₄アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、アセトキシ、アセチル、プロピオニル、基 NR⁶R⁷（この基において、R⁶は水素、C₁～C₄アルキル又はベンジルを表わし、そしてR⁷は水素、C₁～C₄アルキル、ベンジル、フェニル又はベンゾイルを表わし、ここで各芳香族環は、場合によっては置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁～C₄アルコキシの1つ又は任意の組合せにより置換されていてよい）の1つ又は任意の組合せにより置換されていてよい〕、あるいはα-又はβ-ナフチル環（この基はメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、シアノ、アセチル、塩素もしくは臭素基により置換されていてよい）又はテトラヒドロナフチル、

を表わす式(I)の化合物、並びにその生理的に許容される塩又はエステル、及び生体内で一般式(I)の化合物に加水分解されるか又は代謝される新規物質に関する。

A, A', B 及びWが上記の意味を有する一般式(I)の化合物

は、一般式(II)：



のハロゲン化合物を、強塩基の存在下でジクロロ酢酸又はジクロロ酢酸のエステルと反応させることにより製造される。この反応は通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル又はt-ブチルジメチルエーテルのごとき溶媒中で、-80℃～-20℃の温度にお

いて行われる。好ましい塩基はリチウムジイソプロピルアミド(LDA)である。生成物は通常、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー及び/又はメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールのごときアルコールからのナトリウム塩の再結晶化により精製される。

式(II)の化合物は、文献から知られ、又は既知の方法に従って製造することができる。すなわち、例えば、前記ハロゲン化合物は、芳香族又は脂肪族アルデヒドW-CHOと α , ω -ジハロゲン化合物のホスホニウム塩とのウィッティッヒ(Wittig)反応により、所望によりさらに、生成した二重結合の触媒的水素化により、合成することができる。あるいは、アリール又はアルキルプロミドのW-Br化合物は、マグネシウムによりグリニヤー(Grinard)化合物に転換し、そしてSchlosser(Annew. Chem. 86, 50(1974))に従って銅塩触媒(cuprate catalysis)のもとで α , ω -ジハロ化合物にカップリングさせることができる。

Wがアリール、アルキル又はシクロアルキル基である一般式(II)のハロゲン化合物は、対応する臭素化合物W-Brをマグネシウムによりグリニヤー化合物に転換し、そしてSchlosser(Annew. Chem. 86, 50)に従って銅触媒(cuprate catalysis)のもとで α , ω -ジハロ化合物にカップリングさせることにより得られる。

A'又はBがアセチレン基に対応する式(II)の化合物は、液体

アンモニア中ナトリウムアミドの存在下で、又はジオキサン中ブチルリチウムの存在下で、アセチレン化合物 W-C≡C-H又はW-A'-C≡C-Hを α , ω -ジプロモアルカンと反応せしめることにより合成される。

B又はA'がビニレン基である式(II)の物質は、既知の方法に従って、例えばLindlarに従って触媒上で、3重結合の水素化により得ることができる。

式(II)の化合物中のBが硫黄原子である場合、これらは、チオールW-SH又はW-A'-SHを本発明において記載される ω -ブロモ-2, 2-ジクロロカルボン酸エステルと反応せしめることにより製造される。水素化ナトリウム又は炭酸カリウムのごとき無機塩基の存在下でこの反応を行うのに2極性非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミドが適切である。得られるチオエーテルは、周知の方法で、3-クロロー過安息香酸又は過酸化水素による酸化によってス

ルホキシド又はスルホンに転換することができる。

Bが酸素又は窒素である一般式(II)の化合物は、アルコール、フェノールW-A'-OH又はアミンW-A'-NHR¹を α , ω -ジプロモアルカンと反応せしめることにより製造され、この反応は通常、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム又はピリジンのごとき塩基の存在下、20~120℃の温度においてジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で行われる。

例に記載する化合物に加えて、式(I)の下記の化合物が本発明の化合物として挙げられ、これらは本発明において、塩又はエステルとしても存在する。

1. 2, 2-ジクロロ-14-(3.5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-テトラデカン酸、

2. 2, 2-ジクロロ-14-(3.5-ジメチル-4-ヒドロキシ

フェニル)-テトラデカン酸、

3. 2, 2-ジクロロ-14-(3-トリフルオロメチルフェニル)-テトラデカン酸、

4. 2, 2-ジクロロ-14-(2-メトキシフェニル)-テトラデカン酸、

5. 2, 2-ジクロロ-14-(2-クロロフェニル)-テトラデカン酸、

6. 14-(4-カルボキシフェニル)-2, 2-ジクロロテトラデカン酸、

7. 12-(4-カルボキシメトキシフェニル)-2, 2-ジクロロドデカン酸、

8. 2, 2-ジクロロ-14-シクロヘキシ-2-エニル-テトラデカン酸、

9. 2, 2-ジクロロ-14-シクロペンチルテトラデカン酸、

10. シス-14-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-2, 2-ジクロロテトラデカン酸、

11. 2, 2-ジクロロ-12-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフト-1-イソル)-ドデカン酸、

12. 2, 2-ジクロロ-14-(4-シアノフェニル)-テトラデカン酸、

13. 12-ビフェン-4-イル-2, 2-ジクロロドデカン酸、

14. 10-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 2-ジクロロデカン酸、

15. 2, 2-ジクロロ-12-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-ドデカン酸、
16. 2, 2-ジクロロ-12-(4-フェノキシフェニル)-ドデカン酸、
17. 14-(4-アセチルアミノフェニル)-2, 2-ジクロロテトラデカン酸
18. 10-(4-ベンジルフェニル)-2, 2-ジクロロデカン酸、
19. 2, 2-ジクロロ-17, 17-ジメチルオクタデカン酸、
20. 2, 2-ジクロロ-14-(4-メチルフェニル)-14-オキソ-テトラデカン酸、
21. 2, 2-ジクロロ-14-(4-フルオロフェニル)-テトラデカン酸、
22. 2, 2-ジクロロ-12-(4-メチルスルホニルフェニル)-ドデカン酸
23. 12-(4-tert-ブチルフェニル)-2, 2-ジクロロドデカン酸、
24. 12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-2, 2-ジクロロドデカン酸、
25. 2, 2-ジクロロ-15-フェニルペントラデカン酸、
26. 2, 2-ジクロロ-16-フェニルヘキサデカン酸、
27. 2, 2-ジクロロ-13-フェニルトリデカン酸、
28. 2, 2-ジクロロ-14-シクロヘキシリ-テトラデカン酸、
29. 2, 2-ジクロロ-14-(4-メトキシフェニル)-14-オキシ-テトラデカン酸。

実施例例1. 12-ブロモ-2, 2-ジクロロドデカン酸(化合物1)

20mlのTHF中6.41g(49.7mmol)のジクロロ酢酸の溶液を、-70℃にて30分間に、窒素雰囲気下で、リチウムジイソプロピルアミド溶液に滴加した。このリチウムジイソプロピルアミドは、11.2g(1

10mmol)のジイソプロピルアミン及び66.0ml(105mmol)のブチルリチウム(ヘキサン中1.6M)から150mlのテトラヒドロフラン中で0℃にて調製したものである

。さらに -70°C にて30分間攪拌し、そして透明な黄色の溶液を、30mlのTHFに溶解した15.0g (50.0mmol) のジブロモデカンと混合し、そして温度を -50°C と -35°C との間に6時間保持した。最初に形成された濃縮沈殿を、この方法において再度溶解した。処理のため200mlの3N HClを添加し、そして200mlの酢酸エチルで抽出した。有機相を3N HCl及び飽和NaCl溶液で中和し、そして水相を再び200mlの酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶媒を蒸留除去した。シリカゲル上での残渣のフラッシュクロマトグラフィー（移動溶媒：石油エーテル／酢酸エチル4:1, 1%氷酢酸）により8.3g (48%) の化合物1を得た。融点49~51°C (イソヘキサン)。

例2. 14-ブロモ-2, 2-ジクロロテトラデカン酸 (化合物2)

例1と同様にして、50.0g (152mmol) の1, 12-ジブロモデカン及び39.3g (30.5mmol) のジクロロ酢酸から得た。収量11.9g (21%)。融点59~60°C。

例3. 14-ブロモ-2, 2-ジクロロテトラドデカン酸エチルエステル (化合物3)

40mlのジクロロメタン中3.30g (8.77mmol) の化合物2の溶液に1滴のジメチルホルムアミド及び1.34g (10.5mmol) の塩化オキサリルを添加した。30分間の後、過剰の塩化オキサリルを窒素流中で除去した。次に、0.97g (21.1mmol) のエタノールと2.13g (2.11mmol) のトリエチルアミンの混合物を0°Cにて滴下した。室温になるようにし、そしてさらに30分間攪拌した。60mlの水を添加した後、塩化メチレンで抽出し、0.5NのHCl及び水で洗浄し、硫酸ナト

リウムで乾燥し、そして溶媒を除去した。収量3.38g (95%) 無色油状物。

例4. 16-ブロモ-2, 2-ジクロロヘキサデカン酸 (化合物4)

例1と同様にして、2.0g (5.6mmol) の1, 14-ジブロモテトラデカン及び2.3g (22.5mmol) のジクロロ酢酸から得た。収量0.58g (23%)。融点61~63°C。

例5. 7-ブモロ-2, 2-ジクロロヘプタン酸 (化合物5)

24.3g (33.6ml, 0.240mmol) のジイソプロピルアミンを100mlのTHFに窒素中で攪拌しながら溶解し、これを -50°C にて、ヘキサン中ブチルリチウムの100ml (0.240mmol) の2.40M溶液に滴加した。10分間の間に -10°C にし、次に20mlのTHF

中15.5 g (0.120mmol)のジクロロ酢酸の溶液を-75℃にて滴加し、これを-75℃にて25分間攪拌し、そして次に50mlのTHF 中93.5 g (55.0ml, 0.41mol)の1, 5-ジブロモペンタンを、温度が-40℃に上昇するように加えた。-40℃にて2.4時間の後、10mlの6N HClにより加水分解し、そして生成した沈殿を20mlの水に溶解した。有機相を少量の水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を真空除去した。シリカゲル上での残渣のフラッショクロマトグラフィー（移動溶媒：酢酸エチル／ヘプタン 1 : 10）により、19.5 g (59%) の7-ブロモ-2, 2-ジクロロヘプタン酸（化合物5）を無色油状物として得た。

例6. 7-ブロモ-2, 2-ジクロロヘプタン酸エチルエステル（化合物6）

19.5 g の化合物5を300mlのエタノールに溶解し、0℃にて塩化水素ガスで飽和し、そして0℃にてさらに5時間攪拌した。ほとんどのエタノールを真空除去した後、残渣をエーテル中に入れ、水で

洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を除去した。21.2 g (98%) の7-ブロモ-2, 2-ジクロロヘプタン酸エチルエステル（化合物6）を無色油状物として得た。

例7. 8-ブロモ-2, 2-ジクロロオクタン酸（化合物7）

例5と同様にして、12.7 g (52.0mmol) の1, 6-ジブロモヘキサン及び2.2 g (17.0mmol) のジクロロ酢酸から得た。収量7.64 g (50%)。無色油状物。

例8. 2, 2-ジクロロ-12-シアノードデカン酸（化合物8）

5mlのDMSO中3.42 g (9.82mmol) の化合物1の溶液を、30mlのDMSO中393mg (9.82mmol) の水素化ナトリウム（白油中60%）の懸濁液に迅速に滴加した。水素の発生が完了した後、1.47 g (30.0mmol) のシアノ化ナトリウム（高真空中120℃にて乾燥したもの）を添加し、そして50~60℃にて45分間加熱した。冷却後、200mlの酢酸エチルを添加し、そしてこれを3N HCl中10gの塩化鉄(III)の溶液により酸性化した。これを飽和NaCl溶液にて2回洗浄し、そして水相を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去及びシリカゲル上でのフラッショクロマトグラフィー（移動溶媒：石油エーテル／酢酸エチル4 : 1, 1%氷酢酸）の後、2.16 g (90%) の化合物8を淡黄色油状物

として得た。

例9. 2, 2-ジクロロ-12-フェノキシードデカン酸 (化合物9)

1-ブロモ-10-フェノキシーデカン (化合物61)

2.90 g (30.8mmol) のフェノール及び9.00 g (30.0mmol) の 1, 10-ジブロモデカンを、1.20 g (30.0mmol) の NaH (白油中60%) 及び30mlのエタノールから調製したナトリウムエタノエート溶液に添加した。最初の淡黄色の溶液を還流加熱した。30分間の後、沈殿がすでに生じ始めていた。6時間後に冷却し、300mlの酢酸エチル

を添加し、そして 200mlの飽和塩溶液にて 3回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をエタノールに溶解し、そして冷蔵庫にて24時間貯蔵した。沈殿した生成物を吸引濾取し、そして少量の冷エタノールで洗浄した。6.00 g (64%) の化合物61。融点62~64℃。

5.84 g (18.6mmol) の化合物61の溶液を、-78℃にて、80mlのTHF 中7.60 g (75.0mmol) のジイソプロピルアミン、46ml (74mmol) のブチルリチウム (ヘキサン中 1.6M) 及び4.81 g (37.2mmol) のジクロロ酢酸から例1と同様にして調製したエノレート溶液に添加し、そして冷却浴中で徐々に解凍した。-30℃に達した後、再び-50℃に冷却し、そして次に-20℃にした。50mlの3N HCl 及び 200mlの酢酸エチルの添加の後、150mlづつの3N HCl にて 2回、そして飽和NaCl 溶液にて 2回洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターにて溶剤を除去した後、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (移動溶媒: 石油エーテル/イソプロパノール96: 4, 0.5%水酢酸) の後、4.25 g (63%) の淡黄色油状物を得た。これはすぐに固化してワックス状の塊になった。

例10. 2, 2-ジクロロ-12-(4-メチルフェノキシ)-ドデカン酸 (化合物10)

1-ブロモ-10-(4-メチルフェノキシ)-デカン (化合物62)

18 g (60mmol) の 1, 10-ジブロモデカンを、60mlのエタノール中 6.5 g (60mmol) の NaH (白油中60%) から調製したフェノレート溶液に加え、そして 6時間還流加熱した。無色の沈殿を分離した。200mlの3N HCl 及び 200mlの酢酸エチ

ルを添加した後、飽和NaCl溶液にて2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空蒸発除去した。トルエンの添加後、粗生成物からフェニルエーテル

が沈殿した。濾液を蒸留し、そして $150^{\circ}\text{C} \sim 160^{\circ}\text{C}$ (1.3mbr) の画分を酢酸エチルから再結晶化した。収量 9.75 g (化合物 62)。

5.15 g (40mmol) のジクロロ酢酸及び 9.5 g (29mmol) の化合物62から例 9 と同様にして得た粗生成物から、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、移動溶媒：酢酸エチル／石油エーテル 9 : 1, 1% 水酢酸）により極性不純物を除去した。得られた油状物を石油エーテル中に入れ、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いてナトリウム塩を沈殿せしめた。濾過及び酢酸エチルからの再結晶化の後、3N HCl にて酢を遊離せしめ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥せしめ、そして溶剤を蒸発除去した。石油エーテルからの遊離酸の再結晶化により 2.4 g (22%) の化合物10を得た。融点 67~68°C。

例11. 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェノキシ)ードデカン酸(化合物11)

1-ブロモ-10-(4-クロロフェノキシ)-デカン(化合物63)

化合物62の製造と同様にして、7.7 g (60mmol) の4-クロロフェノール及び18 g (60mmol) の1, 10-ジブロモデカンから、13.6 g (65%) の化合物63を得た。13.3 g (38.0mmol) の化合物63を例9に従ってジクロロ酢酸と反応せしめ、9.59 g (50%) の化合物11を得た。融点63~64℃。

例12. 2,2-ジクロロ-12(4-メトキシフェノキシ)ードデカン酸(化合物12)

1-ブロモ-10-(4-メトキシフェノキシ)-デカン(化合物64)

化合物62の製造と同様にして、7.5 g (60mmol) のハイドロキノンモノメチルエーテルと 18 g (60mmol) の 1, 11-ジブロモデカン

との反応により 8.8 g (43%) の化合物 64を得た。融点 64~66°C。

50mlのTHF 中 80.0mmolのリチウムジイソプロピルアミド及び5.15 g (40.0mmol) のジクロロ酢酸から調製したエノレート溶液を、20mlのTHF 中 7.0 g (20mmol)

o1) の化合物64の溶液に、0～10℃にて1時間以内に滴加した。1時間攪拌した後、3N HClにて加水分解し、200mlの酢酸エチルと混合した後、3N HClにより3回及び飽和NaCl溶液により1回洗浄し、そして有機相を真空蒸発により濃縮した。油状残渣を石油エーテル中に入れ、そしてCO₂の発生が観察されなくなるまで飽和NaCHO₃と混合した。30分後、生成した沈殿を吸引濾過し、そして酢酸エチルから再結晶化した。無色の塩を酢酸エチル中に入れ、そして3N HClと混合し、そして有機相を飽和塩溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥しそして蒸発濃縮の後に得られた油状物を石油エーテルから結晶化した。1.6g (20%) の化合物12を無色のフレームとして得た。融点68～69℃。

例13. 2, 2-ジクロロ-12-フェニルードデク-11-エン酸 (化合物13)

9-ブロモノニルトリフェニルホスホニウムプロミド (化合物65)

103g (0.36mmol) の1, 9-ジブロモノナンを120℃にて攪拌し、そして120mlのトルエン中11.8g (0.045mmol) のトリフェニルホスフィンの溶液を8時間以内に加えた。120℃にてさらに10時間の後、放冷し、上清をデカントし、そして粘稠な残渣を2回、60℃にてイソヘキサンと共に攪拌した。窒素流中ロータリーエバポレーターで乾燥した後、22.4g (91%) の化合物65をほとんど無色の樹脂状物として得た。

10-ブロモ-1-フェニル-1-デセン (化合物66)

2.13g (3.8mmol) の化合物65を200mlのTHFに溶解し、そして窒

素雰囲気下で-78℃に冷却した。1.53ml(3.6mmol)のブチルリチウム(ヘキサン中2.45N)を滴下し、この間に典型的な橙-赤イリド色が生じた。これをさらに30分間-78℃にて攪拌し、そしてすべて1度に0.4ml(4.0mmol)の新しく蒸留したベンズアルデヒドと混合し、この後溶液が脱色した。温度を30分間以内に0℃に上げ、そして5mlの飽和塩化アンモニウム溶液と混合した。2N HClを数滴加えた後、有機相を分離し、水相をエーテルで1回抽出し、そして一緒にした有機相を水で2回洗浄した。硫酸マグネシウムでの乾燥及び溶剤の除去の後、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(移動溶剤:ヘプタン)により精製し、0.86g (73%) の無色油状の化合物66を得た。

4.52 g (15.3mmol) の化合物66を、例9と同様にして、4.34 g (33.7mmol) のジクロロ酢酸と反応させた。この調製物を-40℃にて6N HClにより加水分解し、そして生成した濃縮沈殿物を数mlの水の添加により溶解した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶剤を真空蒸発により除去した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（移動溶剤：ヘプタン→ヘプタン／酢酸エチル10：1）の後、2.32 g (45%) の化合物13を得た。融点50~52℃。

例14. 2, 2-ジクロロ-12-フェニルドデカン酸（化合物14）

1.09 g (3.18mmol) の化合物13を 300mlのTHF に溶解し、そして 200mgの10% Pd/BaSO₄ の添加の後42mbrの水素過圧にて-40℃で40分間水素化した。触媒を吸引除去し、そして残りの溶液を蒸発させた後、0.95 g (90%) の化合物14を無色油状物として得た。100mg (0.29mmol) の化合物14を 1mlのエタノールに溶解し、氷浴中で冷却し、そして 1mlのエタノール中 12mg (0.29mmol) の水酸化ナトリウムの溶液と混合した。エーテルの添加によりナトリウム塩を沈

澱せしめ、そして12時間冷蔵庫中に置いた。沈殿を吸引濾取し、冷エーテルで洗浄し、そして真空乾燥し、化合物14のナトリウム塩 100mg (94%) を得た。融点157~159 ℃。

例15. 2, 2-ジクロロ-12-シクロヘキシリードデカン酸（化合物15）

1-ブロモ-10-シクロヘキシリデカン（化合物67）

1.344 g (10.0mmol) のCaCl₂ 及び 0.848 g (20mmol) の無水塩化リチウム並びに 100mlのTHF から調製されたLi₂CuCl₄ の橙-赤色溶液10ml (1 mmol) を、20ml のTHF 中 18.0 g (60.0mmol) の 1, 10-ジブロモデカンの溶液に添加した。次に、2.10 g のマグネシウムと 11.7 g (72.0mmol) のシクロヘキシリルプロミドとから形成されたグリニヤー溶液を0℃にて1時間以内に滴加した。これを解凍させ、この間に調製物は暗色となり、そして沈殿が生じた。20時間攪拌した後、50ml の飽和塩化アンモニウム溶液及び 100mlの酢酸エチルを加え、相を分離し、飽和NaCl溶液で2回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、そして残渣を真空蒸留により分画した。9.62 g (53%

) の化合物67を無色の液体として得た。沸点 103~105℃/0.7mbr。

例9と同様にして、9.10g (30mmol) の化合物67と4.64g (36.0mmol) のジクロロ酢酸とから、フラッシュクロマトグラフィー (移動溶剤:石油エーテル/酢酸エチル7:3, 1%氷酢酸) の後に6.5gの無色油状物を得た。トルマンからの低温結晶化により4.88g (46%) の化合物15を得た。融点67~68℃。

例16. 2, 2-ジクロロ-14-フェニル-テトラデカン酸 (化合物16)

1-ブロモ-12-フェニル-ドデカン (化合物68)

化合物67の製造 (例15) と同様にして、19.7g (60mmol) の1,

12-ジブロモデカン、11.31g (72.0mmol) のブロモベンゼン、2.10g のマグネシウム及び10ml (1mmol) のLi₂CuCl₄ (THF中 0.1M) から、12.2g (61%) の化合物68を、130~140℃/0.7mbrの沸点を有する無色の液体として得た。9.94g (30.0mmol) の化合物68の溶液を、-78℃にて、7.27g (72.0mmol) のジイソプロピルアミン、29ml (72.0mmol) のブチルリチウム (ヘキサン中 2.5M) 及びTHF中4.64g (30.0mmol) のジクロロ酢酸から例1のようにして調製したエノレート溶液に加え、そして冷却浴中で徐々に解凍した。-30℃に達した後、再度-50℃に冷却し、そして-20℃になるように放置した。50mlの3N HCl及び200mlの酢酸エチルの添加の後、150mlづつの3N HClにて2回及び飽和NaCl溶液にて2回洗浄した。硫酸ナトリウムでの乾燥及びロータリーエバポレーターでの溶媒の除去の後、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (移動溶媒:石油エーテル/酢酸エチル7:3, 1%氷酢酸) により精製した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、沈殿したナトリウム塩を吸引濾取し、石油エーテルで洗浄し、そして酢酸エチルから2回再結晶化させた。融点 171℃ (分解) の化合物16の無色のナトリウム塩6.72% (56%) を得た。

例17. 2, 2-ジクロロ-10-フェニル-デカン酸 (化合物17)

1-ブロモ-8-フェニル-オクタン (化合物69)

化合物67の製造 (例15) と同様にして、16.3g (60mmol) の1, 8-ジブロモオクタン、11.31g (72.0mmol) のブロモベンゼン、2.10g のマグネシウム及び10ml (1mmol) のLi₂CuCl₄ (THF中 0.1M) から、110~120℃(0.1mバール)の

沸点を有する無色の液体として、12.2 g (61%) の化合物69を得た。

9.94 g (30.0mmol) の化合物69の溶液を、7.27 g (72.0mmol) のジイソプロピルアミン、29ml (72.0mmol) のブチルリチウム (ヘキ

サン中 2.5M) 及び THF 中 4.64 g (30.0mmol) のジクロロエタンから例1のようにして調製したエノレート溶液に加え、そして冷却浴中で徐々に解凍した。-30℃に達した後再び-50℃に冷却し、そして-20℃になるように放置した。50mlの3N HCl 及び 200mlの酢酸エチルの添加の後、150mlづつの3N HClで2回及び飽和NaCl溶液で2回洗浄した。硫酸ナトリウムでの乾燥及びロータリーエバボレーターでの溶媒の除去の後、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (移動溶媒：石油エーテル／酢酸エチル 7 : 3, 1% 水酢酸) により精製した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、沈殿したナトリウム塩を吸引濾取し、石油エーテルで洗浄し、そして酢酸エチルから2回再結晶化した。154~156℃の融点を有する化合物17の無色のナトリウム塩 3.5 g (35%) を得た。

例18. 2, 2-ジクロロ-7-(4-クロロフェニル)-2-ヘプタン酸 (化合物18)

5-(4-クロロフェニル)-2-フェニルブロミド (化合物70)

化合物67の製造 (例15) と同様にして、13.8 g (60mmol) の1, 5-ジブロモペンタン、13.8 g (72.0mmol) の4-ブロモ-1-クロロベンゼン、1.95 g (80mmol) のマグネシウム及び10ml (1mmol) のLi₂CuCl₄ (THF 中 0.1M) から、115~117℃/0.05mバールの沸点を有する無色の液体として15.7 g (53%) の化合物70を得た。

例17と同様にして、5.00 g (19.1mmol) の化合物70及び9.81 g (76.4mmol) のジクロロ酢酸から、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル／酢酸エチル 10 : 1) の後に、4.7 g (79%) の化合物18を無色の油状物として得た。例17と同様にして、化合物18のナトリウム塩を 4.7 g (47%) 得た。融点 158~162℃。

例19. 2, 2-ジクロロ-12-(4-メチルフェニル)-2-ドデカ

ン酸(化合物19)1-ブロモ-10-(4-メチルフェニル)-デカン(化合物71)

化合物67の製造(例15)と同様にして、18.0g(60mmol)の1,10-ジブロモデカン、12.3g(72.0mmol)の4-ブロモトルエン、2.10g(86.0mmol)のマグネシウム及び10ml(1mmol)のLi₂CuCl₄(THF中0.1M)から、105~120℃/0.7mbrの沸点を有する無色の液体として11.0g(57%)の化合物71を得た。

9.94g(30.0mmol)の化合物71の溶液を、7.27g(720mmol)のジイソプロピルアミン、29ml(72.0mmol)のブチルリチウム(ヘキサン中2.5M)及びTHF中4.64g(30.0mmol)のジクロロ酢酸から例1と同様にして調製したエノレート溶液に加え、そして冷却浴中で解凍した。-30℃に達した後、再び-50℃に冷却し、そして-20℃になるようにした。50mlの3N HCl及び200mlの酢酸エチルを添加した後、150mlづつの3N HClで2回及び飽和NaCl溶液で2回洗浄した。硫酸ナトリウムでの乾燥及びロータリーエバポレーターでの溶媒の除去の後、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(移動溶媒:石油エーテル/酢酸エチル7:3, 1%水酢酸)により精製した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、沈殿したナトリウム塩を吸引濾取し、石油エーテルで洗浄し、そして酢酸エチルから2回再結晶化した。5.87g(52%)の無色のナトリウム塩が得られた。この塩を酢酸エチルに懸濁し、そして3N HClで酸性化することにより酸19を遊離せしめた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を真空蒸発せしめ、そして石油エーテルから再結晶化せしめることにより融点58~59℃の化合物19を4.5g(40%)得た。

例20. 2,2-ジクロロ-12-(4-メトキシフェニル)-ドデカン酸(化合物20)1-ブロモ-10-(4-メトキシフェニル)-デカン(化合物72)

化合物67の製造(例15)と同様にして、60.0g(0.200mmol)の1,10-ジブロモデカン、28.0g(0.15mmol)の4-ブロモアニソール、4.8g(0.20mmol)のマグネシウム及び20ml(1mmol)のLi₂CuCl₄(THF中0.1M)から、178~190℃/0.7mbrの沸点を有する無色の液体として化合物72を11.4g(23%)得た。

例19と同じ方法により、11.4g (34.8mmol) の化合物72及び5.15g (40.0mmol) のジクロロ酢酸から、48~49℃の融点を有する無色の化合物20を合計 2.6g (20%) 得た。

例21. 2, 2-ジクロロ-1-(4-クロロフェニル)-ドデカン酸 (化合物21)

1-ブロモ-10-(4-クロロフェニル)-デカン (化合物73)

20ml(2.0mmol)のLi₂CuCl₄溶液 (THF 中 0.1M) を、110mlのテトラヒドロフラン中 40.0g (130mmol)の1, 10-ジブロモデカンの溶液に加え、そしてエーテル中 1Mの4-クロロフェニルマグネシウムプロミド溶液 (Aldrich) 100mlを室温にて4時間以内に滴加した。これをさらに18時間攪拌し、100mlの3N HClで加水分解し、300mlの酢酸エチルで希釈し、300mlづつの3N HCl、飽和NH₄Cl 溶液及びNaCl溶液により洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を真空中で分画し、8.0g (24%) の化合物73を得た。沸点 170~175 ℃ / 0.8m br。

例19と同様にして、8.00g (24.0mmol) の化合物73及び6.45g (50.0mmol) のジクロロ酢酸から淡黄色の化合物21を得た。これは、-30℃にて石油エーテルから再結晶化した後、無色であった。融点く室温。ナトリウム塩を形成するため、この塩を100mlの酢酸エチ

ルに溶解し、そして飽和NaHCO₃と混合し、有機相を飽和NaCl溶液により2回洗浄し、そして硫酸ナトリウムにより乾燥した。わずかな濁りが生ずるまで石油エーテルを加え、そして室温にて一夜放置した。化合物21のナトリウム塩 2.4g (30%) を無色のフレークとして得た。融点 ℃。

例22. 2, 2-ジクロロ-7-(5-フェニルペントキシ)ヘプタン酸 (化合物22)

1-ブロモ-5-(5-フェニルペントキシ)ペンタン (化合物74)

2.40g (14.6mmol) の5-フェニル-1-ペンタノールを、5mlのTHF 中 610mg (15.0mmol) の水素化ナトリウム (白油中60%) の懸濁液に滴加した。水素の発生が完了した後、9.6ml (33mmol) の1, 5-ジブロモペンタンを加え、80℃

にて6時間加熱した。反応混合物をシリカゲル上でフラッシュ濾過(移動溶媒:石油エーテル)した後、8.3gの無色の液体が得られ、これから、フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル)により、3.50g(76%)の化合物64が無色の液体として得られた。

3.03g(9.67mmol)の化合物74を、例15と同様にして1.93g(15.0mmol)のジクロロ酢酸と反応せしめた。フラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル9:1, 1%水酢酸)の後、2.5gを得た。これから、1.6gの純粋な化合物22を得た。トルエンから結晶化の後、融点83~84℃。

例23. 2, 2-ジクロロ-14-フェニル-テトラデク-13-イオン酸(化合物23)

1-ブロモ-12-フェニルードデク-11-イン(化合物75)

37.2ml(84.0mmol)のブチルリチウム(ヘキサン中2.35M)を、-78℃に冷却した70mlのTHF中8.20g(80.0mmol)のフェニルアセ

チレンの溶液に滴加し、そして次に50.42g(168mmol)の1, 10-ジブロモデカンを添加した。室温になるまで放置し、そして12時間還流した。80mlの半飽和塩化アンモニウム溶液の添加の後、イソヘキサンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発濃縮した。残渣をバルブチューブ蒸留により分画し、13.4g(52%)の化合物75を得た。沸点95℃/0.05mbr。

例17と同様にして、6.70g(20.9mmol)の化合物75を10.8g(83.4mmol)のジクロロ酢酸と反応せしめた。2.3g(30%)の化合物23を得、これを化合物23のナトリウム塩12gに転換した。融点155~157℃。

例24. 2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルフェニル-テトラデカン酸(化合物24)

2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルフェニル-テトラデカン酸エチルエステル(化合物76)

3.46g(25.0mmol)の炭酸カリウム及び2.75g(25.0mmol)のチオフェノールを、200mlのジメチルホルムアミド中10.1g(25.0mmol)の化合物3の溶液に加えた。これを室温にて12時間攪拌し、300mlの水を加え、エーテルで抽出し、水

で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣のフラッショクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン／トルエン 5 : 1）のフラッショクロマトグラフィーの後、6.62 g (61%) の化合物76をほとんど無色の油状物として得た。

1.5 g (3.5mmol) の化合物76を 3.8ml のエタノールに溶解し、そして 3.8ml の 1N KOH と混合した。短時間後に生成した沈殿を 20ml のエタノール／水 1 : 1 に溶解した。5 時間後に 1ml の 1N KOH を添加し、さらに 6 時間攪拌した。2N HCl にて酸性にした後、エーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶剤を除去した。融点

74°C の無色結晶として 1.18 g (92%) の化合物24を得た。

例25. 2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルフィニル-テトラデカン酸（化合物25）

2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルフィニル-テトラデカン酸エチルエステル（化合物77）

15ml のジクロロメタンに溶解した 0.72 g (4.15mmol, 0.96 g の 75% 酸) のメルカプト過安息香酸を、0 ~ 5°C にて、30ml のジクロロメタン中 1.80 g (4.14mmol) の化合物76の溶液に加えた。これを 2 時間以内に室温にし、そして有機相を炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥しそして溶媒を除去した後、フラッショクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル 2 : 1）により精製し、1.24 g (66%) の化合物77を無色油状物として得た。

0.46 g (1.02mmol) の化合物77を、2.0ml のメタノール及び 2.0ml の 1N HOH と共に室温にて 2 時間攪拌し、そして次に 2N HCl により酸性化した。これをエーテルで抽出し、水で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、そして蒸発により溶媒を除去した後に、0.41 g (95%) の化合物25を無色の油状物として得、これは冷蔵庫中に貯蔵した後結晶化した。融点 68°C。

例26. 2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルホニル-テトラデカン酸（化合物26）

2, 2-ジクロロ-14-フェニルスルホニル-テトラデカン酸エチルエステル

(化合物78)

4.5mlの30%過酸化水素を、15mlの冰酢酸中1.50g (3.46mmol) の化合物76の溶液に加え、これを48時間攪拌し、そして水を加えた。エーテルでの抽出、乾燥(硫酸ナトリウム)及び溶媒の除去の後、1.23g (77%) の化合物78を無色油状物として得た。

1.22g (2.26mmol) の化合物78を 5.2mlのエタノール及び 5.2mlの1N KOHと混合し、そして3時間攪拌した。これを0℃に冷却し、そして2N HClで酸性化した。沈殿した沈殿物を吸引濾取し、水及びイソヘキサンで洗浄し、そして真空乾燥し、1.12g (97%) の化合物26を無色の結晶として得た。融点69~71℃。

例27. 2, 2-ジクロロ-7-[5-(4-クロロフェニル)ペンチルスルフェニル]-ヘプタン酸 (化合物27)

5-(4-クロロフェニル)-1-ペンタンチオール (化合物79)

60mlのエタノール中24.2g (92.6mmol) の5-(4-クロロフェニル)-ペンチルブロミド60を、40mlのエタノール中10.6g (0.139mmol) のチオ尿素の溶液に加えた。これを5時間還流加熱し、放冷し、50mlの飽和アンモニア溶液と混合し、そして再び3時間還流した。冷却後、約30mlの濃塩酸によりpH1に酸性化し、そして150mlのエーテルで2回抽出した。これを飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶剤をロータリーエバポレーターで除去して、19.0g (95%) の化合物79を得た。5.00g (16.3mmol) の化合物79, 2.25g (16.3mmol) の炭酸カリウム、3.50g (16.7mmol) の化合物6及び50mlのジメチルホルムアミドの混合物を室温にて12時間攪拌した。これを水と混合し、そしてエーテルで抽出した。エーテル相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発により濃縮して7.1g の黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(トルエン/ヘプタン1:2)の後、化合物27のエチルエステル5.06g (71%) を得た。

1.50g (3.41mmol) の得られたエステル、6.82ml (6.82mmol) の1N KOH及び7mlのエタノールの混合物を室温にて3時間攪拌した。2N HClによる酸性化及びエーテルによる抽出の後、水で洗浄し、そ

して乾燥した (Na_2SO_4)。溶剤を除去した後、1.21 g (86%) の化合物27が無色の油状物として残った。1.13 g の化合物27と 110 mg の水酸化ナトリウムとからナトリウム塩を調製し、そしてエーテルで洗浄した。収量 0.75 g (64%)、融点 155~157 °C。

例28. 2, 2-ジクロロ-14-(4-イソプロピルフェノキシ)-テトラデカ
ン酸 (化合物28)

1-ブロモ-12-(4-イソプロピルフェノキシ)-ドデカン (化合物80) 化合物62の製造 (例10) と同様にして、8.85 g (65.0 mmol) の 4-イソプロピルフェノール、1.60 (65 mmol) の水素化ナトリウム及び 23.0 g (70.0 mmol) の 1, 12-ジブロモドデカンから、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) の後、融点 51~52°C (エーテル) の化合物80を 10.0 g (41%) 得た。

4.00 g (10.0 mmol) の化合物80を、例9と同様にして、5.16 g (40.0 mmol) のジクロロ酢酸と反応せしめ、0.9 g (21%) の化合物28を得た。融点 47~49°C。化合物28とエタノール中水酸化ナトリウムとからナトリウム塩を得た。融点 109 °C (分解)。

例29. 2, 2-ジクロロ-12-(2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)-ドデ
カン酸 (化合物29)

1-ブロモ-10-(2, 6-ジイソプロピルフェノキシ)-デカン (化合物81)

化合物62の製造 (例10) と同様にして、11.6 g (65.0 mmol) の 2, 6-ジイソプロピルフェノール、1.60 g (65.0 mmol) の水素化ナトリウム及び 21.0 g (70.0 mmol) の 1, 10-ジブロモデカンから、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン 1:10) の後に、13.95 g (54%) の化合物81を、明黄色油状物として得た。

7.95 g (20.0 mmol) の化合物81を、例9と同様にして、10.3 g (

80.0 mmol) のジクロロ酢酸と反応せしめた。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン 1:10) の後、4.7 g (53%) の化合物29を明色の油状物と

して得た。

例30. 2, 2-ジクロロ-14-[4-(4-クロロフェニルカルボニルアミノ)-フェニルスルフェニル]-テトラデカン酸(化合物30)

2, 2-ジクロロ-14-[4-(4-クロロフェニルカルボニルアミノ)-フェニルスルフェニル]-テトラデカン酸エチルエステル(化合物82)

390mg (2.83mmol) の炭酸カリウム及び1.14g (2.83mmol) の化合物3を、10mlのジメチルホルムアミド中 700mg (2.82mmol) の4-(4-クロロベンゾイルアミノ)-チオフェノールの溶液に加え、そしてこれを室温にて50時間攪拌した。これを、冷却しながら20mlの水と混合し、沈殿を吸引濾取し、イソヘキサンで洗浄し、そして真空中で乾燥した。得られた 1.3g (28%) の粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(トルエン)により精製し、0.82g (50%) の化合物82を得た。融点 130~131 °C (ジクロロメタン/イソヘキサン)。

0.68g (1.16mmol) の化合物82, 2.3mlの1N KOH及び8mlのエタノールを室温にて2時間攪拌した。これを冷却下2N HClにより酸性化し、水で希釈し、エーテルで抽出し、そして水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、そして溶媒を除去し、0.61g (98%) の化合物30を得た。これを1mlのエタノールに溶解し、そして0.5mlのエタノール中44mgのNaOHを冷却しながら加えた。エーテルを添加して沈殿させた後、吸引濾過し、エーテルで洗浄し、化合物30のナトリウム塩0.46g (61%)を得た。融点 167~168 °C。

例31. 2, 2-ジクロロ-12-(2-ナフチル)-ドデカン(化

合物31)

1-ブロモ-10-(2-ナフチル)-デカン(化合物83)

化合物67の製造(例15)と同様にして、16.5g (55.0mmol) の1, 10-ジブロモデカン、13.3g (64.2mmol) の2-ブロモナフタレン、1.7g (70mmol) のマグネシウム及び10ml (1mmol) の Li_2CuCl_4 (THF 中 0.1M) から、フラッシュクロマトグラフィーの後、3.7g (20%) の化合物83を淡黄色油状物として得た。

例9と同様にして、3.5g (10.0mmol) の化合物83と5.16g (40.0mmol) のジクロロ酢酸とから3.1g (79%) の化合物31を得た。融点66~67°C (エーテル)

例32. 2, 2-ジクロロ-12-(4-メチルスルフェルフェニル)-ドデカン酸(化合物32)

1-ブロモ-10-(4-メチルスルフェルフェニル)-デカン(化合物84)化合物67の製造(例15)と同様にして、16.5g(55.0mmol)の1, 10-ジブロモデカン、13.1g(64.2mmol)の4-ブロモチオーアニソール1.7g(70.0mmol)のマグネシウム及び10ml(1.0mmol)のLi₂CuCl₄(THF中0.1M)から、フラッシュクロマトグラフィー(グラジエント溶出、ヘプタン→ヘプタン/酢酸エチル10:1)の後に、11.2g(59%)の化合物84をワックス状の塊として得た。

例9と同様にして、6.9g(20.0mmol)の化合物84と10.32g(80.0mmol)のジクロロ酢酸から1.1g(14%)の化合物32を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル10:1→ヘプタン/酢酸エチル3:1)の後に、1.1g(14%)の化合物32を無色油状物として得た。例30と同様にして調製された化合物32のナトリウム塩は143°Cで分解した。

例33. 2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-クロロフェニルカルボニルアミノ)フェニルスルフェニル]-ヘプタン酸(化合物13)

2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-クロロフェニルカルボニルアミノ)フェニルスルフェニル]-ヘプタン酸エチルエステル(化合物85)

化合物82の製造(例30)と同様にして、940mg(3.79mmol)の4-(4-クロロベンゾイルアミノ)-チオフェノール、10mlのジメチルホルムアミド、520mg(3.79mmol)の炭酸カリウム及び1.60g(3.79mmol)の化合物6から、フラッシュクロマトグラフィー(トルエン)の後に、融点136~137°C(酢酸エチル/イソヘキサン)の化合物85を1.14g(63%)得た。0.41g(0.96mmol)の化合物84の鹹化により、0.25g(57%)の化合物33を得た。融点140~142°C。

例34. 2, 2-ジクロロ-8-[5-(4-クロロフェニル)ベンチルスルフェニル]-オクタデカン酸(化合物34)

例37と同様にして、3.50g(16.3mmol)の化合物89を化合物7のエチルエステル5.2g(16.3mmol)と反応せしめ、5.2g(70%)の2, 2-ジクロロ-8-

[5-(4-クロロフェニル)-ペンチルスルフェニル]-オクタン酸エチルエステル(化合物86)をフラッショクロマトグラフィー(ヘプタン/トルエン2:1)の後に得た。2.5g(5.5mmol)の化合物86, 11ml(11mmol)の1N KOH及び11mlのエタノールを室温にて2時間攪拌した。これを、氷浴中で冷却しながら、2N HClによりpH2にアミル化し、そしてエタノールを蒸留により除去し、エーテルで抽出し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして溶媒を除去した後2.24g(96%)の化合物34を無色の油状物として得た。3mlのエタノール中1.41g(3.29mmol)の化合物34及び5mlのエタノール中0.13g(3.3mmol)の水酸化ナトリウムか

ら、攪拌、エーテルとの混合、吸引濾過及び乾燥の後、化合物34のナトリウム塩1.14g(78%)を得た。融点154℃。

例35. 12-カルバモイル-2, 2-ジクロロードデカン酸(化合物35)

200mg(0.70mmol)の化合物8を10mlの80%硫酸中に供給し、そして室温に6時間保持した。得られた溶液を150mlの氷水に注入し、ベージュ色の沈澱を吸引濾取し、そして石油エーテルで洗浄し、180mg(85%)の化合物35を得た。融点93~94℃。

例36. 2, 2-ジクロロ-12-(4-メチルスルフィニルフェニル)-ドデカン酸(化合物36)

391mg(1.00mmol)の化合物32を10mlのジクロロメタンに溶解し、そして-5~0℃にて10ml中173mg(1.00mmol)のm-クロロ過安息香酸の溶液と混合した。室温にし、さらに2時間攪拌し、そして混合物を氷水で希釈した。これをジクロロメタンで抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、活性炭で処理し、そして蒸発濃縮した。得られた0.5gの粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(トルエン/ジオキサン/冰酢酸15:12:1)により精製し、融点75~76℃の化合物36を0.20g(50%)得た。

例37. 2, 2-ジクロロ-7-[5-(4-クロロフェニル)ペンチルスルフィニル]-ヘプタン酸(化合物37)

2, 2-ジクロロ-7-[5-(4-クロロフェニル)ペンチルスルフィニル]-ヘプタン酸エチルエステル(化合物87)

1.60 g (3.64mmol) の 2, 2-ジクロロ-7-[5-(4-クロロフェニル)-ペンチルスルフェニル]-ヘプタン酸エチルエステル(例27)を30mlのジクロロメタンに溶解し、そして15mlのジクロロメタン中0.63 g (3.64mmol) のm-クロロ過安息香酸の溶液を、5℃にて滴加した。これを0℃にて2時間攪拌し、沈澱した3-ク

ロロ安息香酸を吸引し、これを炭酸水素ナトリウム溶液で2回、及び水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタノール/酢酸エチル2:1)により精製して 1.2 g (73%) の化合物87を無色油状物として得た。

1.00 g (2.20mmol) の化合物87を 4.4ml(4.4mmol)の1N KOH及び 4.4mlのエタノールと混合した。これを室温にて4時間攪拌し、冷却しながらpH 2に酸性化した。この間に酸が無色の細い結晶沈澱物として沈澱し、これを10分間攪拌した後に吸引濾取し、イソヘキサン/エーテル10:1で洗浄し、そして真空乾燥し、0.86 g (92%) の化合物37を得た。融点84~85℃。

例38. 2, 2-ジクロロ-14-(4-クロロフェニル)-テトラデク-8-イオン酸(化合物38)

4.5 g (12.4mmol) の 7-(4-クロロフェニル)-1-ヘプト-1-イン(化合物88)を 100mlのジオキサンと40mlのトルエンとの混合物に溶解し、-10℃に冷却し、5.1ml (12.5mmol) のブチルリチウム(ヘキサン中2.46M)と混合し、そして次に 9.7 g (25mmol) の 1, 5-ジプロモペンタンと混合した。これを80℃に14時間加熱し、次に 100℃に9時間加熱し、そして放冷した。これを3N HClと混合し、そしてイソヘキサンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そして残渣をバルブチューブ中で蒸留し、3.95 g の 1-プロモ-12-(4-クロロフェニル)-ドデク-6-イン(化合物89)を得た。沸点 120℃/0.2mbr。

例9と同様にして、3.90 g (11.1mmol) の 1-プロモ-12-(4-クロロフェニル)-ドデク-6-イン(化合物89)を 11.4 g (89mmol) のジクロロ酢酸と反応せしめ 2.00 g (45%) の化合物38を無色の油状物として得た。

例39. 2, 2-ジクロロ-14-(4-tert-ブチルフェニル)-テトラデカン酸 (化合物39)

1-ブロモ-12-(4-tert-ブチルフェニル)-ドデカン (化合物90)

化合物57の製造(例15)と同様にして、18.0 g (55mmol) の1, 12-ジブロモドデカン、13.7 g (64.2mmol) の4-tert-ブチルプロモベンゼン、1.7 g (70mmol) のマグネシウム及び10ml (1mmol) のLi₂CuCl₄ (THF中0.1M) から、フラッショクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン1:10)の後に、4.3 g (21%) の化合物80を淡黄色油状物(沸点126~128 °C/0.2mbar)として得た。

例9のようにして、3.9 g (10.2mmol) の化合物80及び3.87 g (30mmol) のジクロロ酢酸から、融点47~48°Cの化合物39を 1.5 g (35%) 得た。例30と同様にしてナトリウム塩を得た。分解>174 °C。

例40. 2, 2-ジクロロ-12-(4-tert-ブチルフェニル)-ドデカン酸 (化合物40)

1-ブロモ-10-(4-tert-ブチルフェニル)-デカン (化合物91)

化合物67の製造(例15)と同様にして、16.5 g (55mmol) の1, 10-ジブロモドデカン、13.7 g (64.2mmol) の4-tert-ブチルプロモベンゼン、1.7 g (70mmol) のマグネシウム及び10ml (1mmol) のLi₂CuCl₄ (THF中0.1M) から、フラッショクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン1:10)の後に、4.6 g (24%) の化合物91を淡黄色油状物(沸点134°C/0.2mバール)として得た。

例9と同様にして、4.6 g (13.0mmol) の化合物91と 6.7 g (52.0mmol) のジクロロ酢酸とから、融点46~48°Cの化合物40を 1.1 g

(22%) 得た。例30と同様にして、ナトリウム塩を調製した。分解>176 °C。

例41. 2, 2-ジクロロ-12-(4-tert-ブチルフェノキシ)-ドデカン酸 (化合物41)

1-ブロモ-10-(4-tert-ブチルフェノキシ)-デカン (化合物92)

化合物62の製造と同様にして、9.75 g (65.0mmol) の4-tert-ブチルフェノール、1.60 g (65mmol) の水素化ナトリウム及び21.0 g (70.0mmol) の1, 10-

ジブロモデカンから、170~175 °C / 0.06_m バールにて蒸留の後に 16.1 g (67%) の化合物92を黄色油状物として得た。

例9と同様にして、6.8 g (20mmol) の化合物92を 10.3 g (80mmol) のジクロロ酢酸と反応せしめ、融点 56~57°C の化合物41を 2.8 g (35%) 得た。化合物41とエタノール中粉末NaOHからナトリウム塩を得た。融点 178°C (分解)。

例42. 2, 2-ジクロロ-15-フェニル-ペントデカン酸 (化合物42)

1-ブロモ-13-フェニル-トリデカン (化合物93)

化合物67の製造(例15)と同様にして、7.48 g (27.5mmol) のジブロモオクタン、7.27 g (32.1mmol) の1-ブロモ-5-フェニルペンタン、0.85 g (35mmol) のマグネシウム及び5ml(0.5mmol)のLi₂CuCl₄ (THF 中 0.1M) から、高真空下での蒸留の後に、4.9 g (51%) の化合物93を、沸点 158~159 °C / 0.15_m br の無色油状物として得た。

例9と同様にして、1.7 g (5mmol) の化合物93と 2.58 g (20mmol) のジクロロ酢酸とから、融点 52~53°C の化合物42を 1.3 g (67%) 得た。84mg(2.1mmol) のNaOH粉末を用い、0.8 g (2.1mmol) の

化合物42から、ナトリウム塩 0.7 g を得た。融点 170°C (分解)。

例43. 2, 2-ジクロロ-13-フェニル-トリデカン酸 (化合物43)

1-ブロモ-11-フェニル-ウンデカン (化合物94)

化合物67の製造(例15)と同様にして、12.65 g (55mmol) のジブロモペンタン、15.5 g (64.2mmol) の1-ブロモ-6-フェニルヘキサン、1.7 g (70mmol) のマグネシウム及び10ml (1mmol) の銅塩溶液から、高真空蒸留後に 7.5 g (44%) の化合物94を沸点 150~152 °C / 0.4 mバールの無色油状物として得た。

例9と同様にして、6.23 g (20mmol) の化合物94と 10.3 g (80mmol) のジクロロ酢酸とから 5.2 g (71%) の化合物43を得た。融点 46~47°C。

化合物43とエタノール中粉末NaOHとから、ナトリウム塩を得た。融点 165°C (分解)。

例44. 2, 2-ジクロロ-16-フェニル-ヘキサデカン酸 (化合物44)

1-ブロモ-14-フェニル-テトラデカン (化合物95)

化合物67の製造(例15)と同様にして、14.96g(55mmol)のジプロモオクタン、15.5g(64.2mmol)の1-ブロモ-6-フェニル-ヘキサン、1.7g(70mmol)のマグネシウム及び10mlの銅塩溶液から、蒸留後に8.7g(45%)の化合物95を、沸点168°C/0.15mbarの無色油状物として得た。

例9の方法と同様にして、7.1g(20mmol)の化合物95と10.3g(80mmol)のジクロロ酢酸とから融点58~59°Cの化合物44を1.55g(20%)得た。化合物44とエタノール中粉末NaOHとから塩を得た。融点166°C(分解)。

例45. 2, 2-ジクロロ-14-シクロヘキシリートラデカン酸

(化合物45)

1-ブロモ-12-シクロヘキシルドデカン(化合物96)

化合物67の製造(例15)と同様にして、15.86g(65mmol)のジプロモヘキサン、19.8g(80mmol)の1-ブロモ-6-シクロヘキシリ-ヘキサン、2.42g(0.1mmol)のマグネシウム及び10mlの銅塩溶液から、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(移動溶媒:ヘプタン、ヘプタン/酢酸エチル10:1)の後に、10.6g(49%)の化合物96を無色の油状物として得た。

例5と同様にして、7.5g(22.63mmol)の化合物96と8.76g(67.89mmol)のジクロロ酢酸とから、融点68~69°Cの化合物45を1.65g(20%)得た。化合物45とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点146~148°C。

例46. 2, 2-ジクロロ-13-シクロヘキシリトリデカン酸(化合物46)

1-ブロモ-11-シクロヘキシルウンデカン(化合物97)

化合物67の製造(例15)と同様にして、17.6g(75mmol)の1, 6-ジブロモヘキサン、11.66g(50mmol)の1-ブロモ-5-シクロヘキシリペンタン、1.46g(60mmol)のマグネシウム及び10mlの銅塩溶液から、6.81g(43%)の化合物97を、沸点106~110°C/0.006mbarの無色油状物として得た。

例5と同様にして、3.0g(9.45mmol)の化合物97と3.66g(28.36mmol)のジクロロ酢酸とから、融点50~51°Cの化合物46を2.16g(62%)得た。化合物46とエタノール中粉末NaOHとから塩を得た。融点166~168°C(分解)。

例47. 2, 2-ジクロロ-15-シクロヘキシリーベンタデカン(化合物47)

1-ブロモ-13-シクロヘキシリートリデカン (化合物98)

化合物67の製造(例15)と同様にして、20.4g (75mmol) の1, 8-ジブロモオクタン、11.66g (50mmol) の1-ブロモ-5-シクロヘキシリルペンタン、1.46g (60mmol) のマグネシウム及び10mlの銅塩溶液から、蒸留後に、8.14g (47%) の化合物98を、沸点 121~125 °C / 0.005m brの無色油状物として得た。

例5と同様にして、4.2g (12.24mmol) の化合物98と4.74g (36.72mmol) のジクロロ酢酸とから融点53~56°Cの化合物47を 1.0g (21%) 得た。化合物47とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点 162~164 °C。

例48. 2, 2-ジクロロ-16-シクロヘキシリーヘキサデカン酸 (化合物48)1-ブロモ-14-シクロヘキシリーテトラデカン (化合物99)

10.87g (38mmol) の1, 2-ジブロモノナン、5.6g (24mmol) の1-ブロモ-5-シクロヘキシリルペンタン、0.73g (30mmol) のマグネシウム及び5mlの銅塩溶液から、蒸留の後に、4.5g (53%) の化合物99を得た。

例5と同様にして、4.4g (12.24mmol) の化合物99と4.74g (36.72mmol) のジクロロ酢酸とから、融点72~73°Cの化合物48を3.53g (73%) 得た。化合物48とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を調製した。融点 156~158 °C。

例49. 2, 2-ジクロロ-17-シクロヘキシリーヘプタデカン酸 (化合物46)1-ブロモ-15-シクロヘキシリーペンタデカン (化合物100)

化合物67の製造(例15)と同様にして、22.51g (75mmol) の1, 10-ジブロモデカン、11.7g (40mmol) の1-ブロモ-5-シクロヘキシリルペンタン、1.21g (50mmol) のマグネシウム及び5mlの銅塩溶液から、蒸留後に、24.1g (86%) の化合物100を得た。

例5と同様にして、6.5g (17.4mmol) の化合物100と6.73g (52.21mmol) のジクロロ酢酸とから融点65~66°Cの化合物49を1.84g (25%) 得た。化合物49とエタノール中粉末NaOHとから塩を得た。融点 152~155 °C (分解)。

例50. 2, 2-ジクロロ-14-(4-クロロフェニル)-テトラデカン酸 (化合物50)

1-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-ヘキサン (化合物 101)

化合物67の製造(例15)と同様にして、50ml(330mmol)の1,6-ジブロモヘキサン、30g(160mmol)の化合物101、4-クロロブロモベンゼン、3.8g(160mmol)のマグネシウム及び20mlの銅塩溶液から、Vigreuxカラムでの蒸留の後に、沸点158~162℃/3.5mmバールの化合物101を20.5g(47%)得た。

1-ブロモ-12-(4-クロロフェニル)-ドデカン (化合物 102)

化合物67の製造(例15)と同様にして、25ml(140mmol)の1,6-ジクロロヘキサン、20g(72mmol)の化合物101、1.8g(72mmol)のマグネシウム及び20mlの銅塩溶液から、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後、18.5g(71%)の化合物102を得た。

例5と同様にして、10.8g(30mmol)の化合物102と6.45g(50mmol)のジクロロ酢酸とから、8.6g(70%)の化合物50を得た。化合物50とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点163~164℃。

例51. 2,2-ジクロロ-12-(4-メチルスルホニルフェニル)-ドデカン酸 (化合物 51)

10mlの水酢酸中3.4mlの30%過酸化水素及び4.0g(10.2mmol)

の化合物32を90℃にて1時間加熱し、そして氷水に添加した。エーテルで抽出し、乾燥し(硫酸ナトリウム)として溶媒を除去した後、融点167~168℃の化合物51を3.8g(84%)得た。

例52. 2,2-ジクロロ-ヘキサデン酸 (化合物 52)

例5と同様にして、5.55g(20mmol)の1-テトラデシルブロミド(Aldrich)と7.74g(60mmol)のジクロロ酢酸とから、融点34~37℃の化合物52を2.45g(38%)得た。化合物52とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点165~168℃。

例53. 2,2-ジクロロ-エイコサン酸 (化合物 53)

例5と同様にして、11.1g(33.34mmol)の1-オクタデシルブロミド(Aldrich)と12.89g(0.1mmol)のジクロロ酢酸とから、融点49~51℃の化合物53を10.4g(82%)得た。化合物53とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融

点 147~149 ℃。

例54. 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルスルフェニル)-ドデカン酸(化合物54)

12-ブロモ-2, 2-ジクロロードデカン酸エチルエステル(化合物103)

例3と同様にして、10g (28.7mmol) の化合物1を4.19g (33mmol) の塩化オキサリル、3.04g (66mmol) のエタノール及び6.67g (66mmol) のトリエチルアミンと反応せしめ、9.9g (92%) の化合物103を無色油状物として生成せしめた。

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルスルフェニル)-ドデカン酸エチルエステル(化合物104)

例30(化合物82の製造)と同様にして、1.85g (12.76mmol)の4-クロロチオフェノール、100mlのDMF、1.76g (12.76mmol)の炭酸カリウム及び4.8g (12.76mmol)の化合物103から、5.24g (94%) の化合物104を淡黄色油状物として得た。

1.65g (3.73mmol) の化合物104から、鹼化(例30)により、融点73~78℃の化合物54を1.29g (84%) 得た。

化合物54とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を調製した。融点 154~157 ℃。

例55. 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルスルフィニル)-ドデカン酸(化合物55)

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルスルフィニル)-ドデカン酸エチルエステル(化合物105)

例25(化合物77の製造)と同様にして、15mlのジクロロメタンに溶解した0.59g (3.41mmol) のクロロ過安息香酸を、30mlのジクロロメタン中 1.5g (3.41mmol) の化合物104の溶液に滴加した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後、1.24g (80%) の化合物105を得た。1.24g (2.72mmol) の化合物105を、5.5mlのエタノール及び5.5mlの1N KOHと混合し、そして室温にて5時間冷却した。これを0℃に冷却し、そして2N HClで酸性化した。沈殿した沈殿物

を吸引濾取し、水及びイソヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、0.65 g (56%) の化合物55を得た。化合物55とエタノール中粉末NaOHからナトリウム塩を得た。融点91~94℃。

例56. 2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルースルフィニル)-ドデカン酸 (化合物56)

2, 2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニルースルフィニル)-ドデカン酸エチルエステル (化合物106)

化合物78 (例26) と同様にして、2.0 g (4.55mmol) の化合物104及び20mlの水酢酸中 6 mlの30%過酸化水素を酸化して2.08 g (99%) の化合物106を生成せしめた。

2 g (4.24mmol) の化合物96と 8.5ml (8.48mmol) の1N KOHとから鹹化 (例26) により融点84℃の化合物56を 1.8 g (96%) 得た。

化合物56とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点 144~147 ℃。

例57. 2, 2-ジクロロ-14-フェニル-テトラデカン酸メチルエステル (化合物57)

化合物103 (例54) と同様にして、1.98 g (5 mmol) の化合物16を40℃にて2時間、20mlの無水メタノール中で、1.27 g (10mmol) の塩化オキサリルと共に攪拌し、1.1 g (57%) の化合物57を得た。

例58. 2, 2-ジクロロ-13-(シクロヘキシル-オキシ)-トリデカン酸 (化合物58)

1-ブロモ-11-(シクロヘキシル-オキシ)-ウンデカン (化合物107)

化合物74 (例22) と同様にして、1.22 g (30mmol) の水素化ナトリウム (白油中60%)、2.92 g (29.2mmol) のシクロヘキサンオール及び 18.85 g (60mmol) の1, 11-ジブロモウンデカン (Aldrich) から、5.6 g (58%) の化合物107を淡黄色油状物として得た。

例9と同様にして、5.41 g (16.23mmol) の化合物107と 6.28 g (48.96mmol) のジクロロ酢酸とから、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後に、1.

25 g (21%) の化合物 58を無色油状物として得た。

化合物 58とエタノール中粉末NaOHからナトリウム塩を得た。融点75~78℃。

例59. 2, 2-ジクロロ-14-(4-クロロフェニルースルホニルアミノ)-テトラデカン酸 (化合物59)

11-シアノ-ウンデカノールー(1) (化合物108)

20mlの水に溶解した7.89 g (0.12mol)のシアノ化カリウムを、100℃にて1時間以内に、50mlのDMSO中25.1 g (0.1mmol)の11-ブロ

モウンデカノール (1) の溶液に滴加した。還流下で6時間攪拌した後、これを冷却し、100mlの水で希釈し、そしてエーテルから抽出した。有機相を洗浄した後、それを乾燥し($MgSO_4$)、そして濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル5:1) の後、融点34~35℃の無色の結晶11.1 g (53%)を得た。

12-アミノードデカノールー(1) (化合物109)

5.0 g のラネーニッケルを含有する 150mlのメタノール中11.0 g (52mmol) の化合物 108を、高圧水素化装置中で50mlの液体アンモニアを添加して80℃/120バルで8時間水素により水素化した。濾過、濃縮及びブローオクの後、10.3 g (98%) の化合物 109を淡黄色の油状物として得た。

12-(4-クロロフェニルースルホニルアミノ)-ドデカノールー(1) (化合物110)

10 g (46.4mmol) の化合物 109を 200mlのピリジンに溶解し、そして 9.8 g (46.2mmol) の p-クロロベンゼスルホン酸クロリドを30℃にて添加した。これを室温にて一夜攪拌し、ピリジンのほとんどを蒸留し、そして残渣を水とエーテルの間で分配した。有機相を濃縮した後、融点90~92℃の化合物 110を 5.9 g (34%) 得た。

1-ブロモ-12-(4-クロロフェニルースルホニルアミノ)-ドデカン (化合物111)

5.62 g (15mmol) の化合物 110を、15mlの三臭化リンと共に40℃にて2時間加熱し、冷却し、氷水に注入し、そしてエーテルで抽出した。乾燥($MgSO_4$)及び濃

縮の後、融点70~73℃の化合物111を5.16g (78%) 得た。例9と同様にして、1.3g (3mmol) の化合物111と 2.3g (18mmol) のジクロロ酢酸とから、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後、0.6g (46%) の化合物59を

無色の結晶として得た。化合物59とエタノール中粉末NaOHとからナトリウム塩を得た。融点 150~152 ℃。

例60. 薬理学的試験報告

培養したラット肝細胞は細胞代謝の研究のために適当である。これらの一次培養物は、非増殖系、すなわち代謝過程により一次的に制御される系において、幾つかの物質を比較して試験することができるという利点を有する。

ラットからの肝細胞をコラーゲナーゼ灌流の再循環により単離し、そしてスラントボトムチューブで培養した。トリグリセライドTGへの¹⁴Cアセテートのインシュリン刺激導入を、被験物質の存在下及び非存在下で試験した。

表

血清不含有グルベコMEM 培地中48時間のインキュベーション期間の、雄性Sprague-Dawleyラットからの肝細胞の一次単層培養物での、トリグリセライド(TG)への¹⁴Cアセテートの導入に対する2,2-ジクロロアルカンカルボン酸の効果。溶剤(DMSO 0.1% v/v)により処理された対照に対する相異を% (2調製物の4培養プレート)として示す。

物 質	
次の例の化合物	¹⁴ C TGへの ¹⁴ C の導入の増加 (%)
例 10	23
例 32	51
例 26	37
例 9	31
例 41	27
例 11	28

例 16	36
例 46	28
例 47	19

ここに挙げた 2, 2-ジクロロアルカンカルボン酸は、トリグリセライドへの¹⁴Cアセテートのインシュリンの刺激による導入の有意の増加を導く。これは、本発明の化合物が抗糖尿病効果を有することを示す。この効は特に、TGの改ためての(de novo)合成の大きな低下により表わされる。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1996年11月25日

【補正内容】

4. 次の式(I) :



{式中、

Aは、5~20個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、

A'は、原子価結合、ビニレンもしくはアセチレン基、又は1~10個の炭素原子を有するアルキレン鎖を表わし、

Bが、原子価結合、メチレン基、硫黄、酸素又は基 NR^1 (この基において、 R^1 は水素、ベンジル、フェニル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができる)、カルボニル、スルホンアミド、スルホキシドもしくはスルホン基、EーもしくはZ-ビニレンもしくはアセチレン基、 CR^2R^3 基 (この基において、 R^2 は水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基又はフェニル基であることができ、そして R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基、ベンジル、フェニル、ヒドロキシ又は基 NR^4R^5 であることができ、ここで R^4 は水素、ベンジル、フェニル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができ、そして R^5 は水素又は $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基であることができる)、あるいは基Y-Z-Y (この基において、Yは硫黄又は酸素であることができ、そしてZはアルキル鎖(CH_2) $_n$ であることができ、nは1~5であることができる)であり；そして

Wは、臭素、シアノもしくはチオシアナト基、アミノカルボニル基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル基 (置換されていなくてもよく、又はフェニルもしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルにより置換されていてもよい)；シクロヘキセニル又はシクロペンテニル基；フェニル環 [これは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルチオ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキ

ルスルホニル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、メルカプト、スルホニアミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンゾイル、カルボキシ-C₁~C₄アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、アセトキシ、アセチル、プロピオニル、基 NR⁶R⁷（この基において、R⁶は水素、C₁~C₄アルキル又はベンジルを表わし、そしてR⁷は水素、C₁~C₄アルキル、ベンジル、フェニル又はベンゾイルを表わし、ここで各芳香族環は、場合によっては置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシもしくはC₁~C₄アルコキシの1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい）の1つ又は任意の組合せにより置換されていてもよい]、あるいはα-又はβ-ナフチル環（この基はメチル、ヒドロキシ、メトキシ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、シアノ、アセチル、塩素もしくは臭素により置換されていてもよい）、又はテトラヒドロナフチル基を表わす]により表わされる新規化合物、並びにその生理的に許容される塩又はエステル、及びその光学活性形。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/04413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BULL. SOC. CHIM. BELG., 1988, 525-33, XP002000698 DE BUYCK, L. ET AL: ".alpha.,.alpha.-Dichloroaldehydes and.alpha.,.alpha.-dichlorocarboxylic acids from long chain 1-alkanols. Improved chlorination in the system DMF-chloroform-magnesium chloride" see page 532	4,6
X	IND. ENG. CHEM. RES., 1992, 2425-37, XP002000699 PAATERO, ERKKI ET AL: "Selective synthesis of.alpha.-chlorocarboxylic acids" see abstract	4,6
	---	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other reasons</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 April 1996	15.05.96	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mair, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 95/04413

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BULL. CHEM. SOC. JPN., 1994, 1622-6, XP002000700 BONI, MONICA ET AL: "Preparation of 2,2-dihalocarboxylic acid methyl esters by oxidation-chlorination of 2-(1-haloalkyl)-4-methyl-1,3-dioxolanes with trichloroisocyanuric acid" siehe Seite 1623, Verbindung 9 ---	4,6
X	TETRAHEDRON LETT., 1994, 2961-4, XP002000701 BELLESIA, FRANCO ET AL: "Methyl.alpha.,alpha.-dichloro-esters by oxidation-chlorination of cyclic acetals with trichloroisocyanuric acid" siehe Seite 2963, Verbindung 4 ---	4,6
A	WO,A,94 02128 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 3 February 1994 see the whole document ---	1-6
A	WO,A,88 02746 (EPIS S.A.) 21 April 1988 see the whole document ---	1-6
A	EP,A,8 081 930 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY, THE HEBREW UNIVERSITY, JERUSALEM) 22 June 1983 see the whole document ---	1-6
A	THE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 9, 1989, pages 2072-2084, XP002000702 BAR-TANA, J. ET AL: "SYNTHESIS AND HYPOLIPIDEMIC AND ANTIDIABETOGENIC ACTIVITIES OF B,B,B',B'-TETRASUBSTITUTED. LONG-CHAIN DIOIC ACIDS" see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 95/04413

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-6 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Owing to the large number of claims which theoretically are defined by formula (I), the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the compounds illustrated with examples and to the basic ideas of the application.
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 95/04413

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9402128	03-02-94	DE-A- 4224670 AU-B- 4570293 CA-A- 2138128 EP-A- 0652750 HU-A- 70510 JP-T- 7509233 NO-A- 950255 ZA-A- 9305331	27-01-94 14-02-94 03-02-94 17-05-95 30-10-95 12-10-95 24-01-95 23-01-95
WO-A-8802746	21-04-88	DE-A- 3634356 AU-B- 603613 AU-B- 8027787 CA-A- 1311243 DE-A- 3775754 EP-A,B 0279978 FI-C- 90860 IE-B- 60236 JP-T- 1501549 US-A- 4908385	21-04-88 22-11-90 06-05-88 08-12-92 13-02-92 31-08-88 11-04-94 15-06-94 01-06-89 13-03-90
EP-A-0081930	22-06-83	CA-A- 1260952 JP-C- 1792758 JP-B- 5001251 JP-A- 58131934 US-A- 4689344 US-A- 4634795	26-09-89 14-10-93 07-01-93 06-08-83 25-08-87 06-01-87

フロントページの続き

(51)Int.CI. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 C	51/29	C 0 7 C	51/29
	57/58		57/58
	59/215		59/215
	69/65		69/65
	233/05		233/05
	311/19		311/19
	317/44		317/44
	323/52		323/52

// C 0 7 M 7:00

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), AU, BG, BR, BY, C
A, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ
, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK,
UA, US

(72)発明者 フロイント, ベーテル

ドイツ連邦共和国, デー-68775 ケチュ,
ダンツィゲル シュトラーセ 5 アー

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.